

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-190687

(43)Date of publication of application : 17.07.2001

(51)Int.Cl.

A61M 29/02
// A61F 2/06

(21)Application number : 2000-001255

(71)Applicant : KAWASUMI LAB INC

(22)Date of filing : 07.01.2000

(72)Inventor : TSUCHIKANE ETSUO

(54) STENT AND STENT GRAFT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a stent and a stent graft which can synergistically utilize the effects of an antiplatelet agent and an antithrombin agent.

SOLUTION: The stent is obtained by coating the outer peripheral surface and/or inner peripheral surface of a base material with a polymer containing the antiplatelet agent and antithrombin agent. The stent graft is obtained by putting a tubular body having one or two or more polymer layers containing the antiplatelet agent and/or antithrombin agent on the outer peripheral surface of a base material.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-190687

(P2001-190687A)

(43)公開日 平成13年7月17日(2001.7.17)

(51)Int.Cl.⁷
A 6 1 M 29/02
// A 6 1 F 2/06

識別記号

F I
A 6 1 M 29/02
A 6 1 F 2/06

データベース(参考)
4 C 0 9 7

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願2000-1255(P2000-1255)

(22)出願日 平成12年1月7日(2000.1.7)

(71)出願人 000200035

川澄化学工業株式会社

東京都品川区南大井3丁目28番15号

(72)発明者 土金 悦夫

奈良県奈良市帝塚山1-35-8

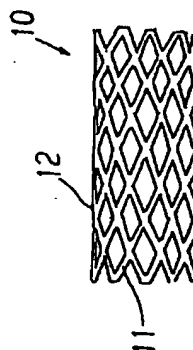
Fターム(参考) 4C097 AA15 BB01 CC01 DD02 EE02
EE08 EE09 EE11 FF01 FF03
FF20

(54)【発明の名称】 ステント及びステントグラフト

(57)【要約】

【課題】抗血小板剤と抗トロンビン剤の効果を相乗的に利用できるステント及びステントグラフトを提供すること。

【解決手段】抗血小板剤及び抗トロンビン剤を含むポリマーを基材の外周面及び／又は内周面に被覆したステント。抗血小板剤及び／又は抗トロンビン剤を含むポリマーよりなる単層又は二層以上の管状体を基材の外周面に被嵌したステントグラフト。



【特許請求の範囲】

【請求項1】抗血小板剤及び抗トロンビン剤を含むポリマーを基材の外周面及び／又は内周面に被覆したことを特徴とするステント。

【請求項2】抗血小板剤及び／又は抗トロンビン剤を含む第一被覆層と第二被覆層を基材の外周面に形成したことを特徴とするステント。

【請求項3】抗血小板剤及び／又は抗トロンビン剤を含むポリマーよりなる単層又は二層以上の管状体を基材の外周面に被嵌したことを特徴とするステントグラフト。

【請求項4】前記抗血小板剤がシロスタゾールであることを特徴とする請求項1ないし請求項3に記載のステント。

【請求項5】前記抗トロンビン剤がアルガトロバンであることを特徴とする請求項1ないし請求項3に記載のステント。

【請求項6】前記ポリマーが熱可塑性ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、これらのポリマーの二種以上の混合物、ブレンド、コポリマーを含むことを特徴とする請求項1ないし請求項3に記載のステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は血管等の生体内に生じた狭窄部の改善に使用されるステント及びステントグラフトの改良に関し、特に生物学的活性物質を含んだポリマー材料に覆われ、抗血栓性の表面を提供し、再狭窄を予防するステント及びステントグラフトに関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ステントのほとんどはステンレスやTi-Ni系形状記憶金属等の金属製であり、血栓または血餅の形成が起こりやすく、内皮細胞でステント表面が覆われるまでの術後約2週間は補足的な治療目的でヘパリン等の抗凝固剤の投与を行う必要がある。このため患者の様態によっては副作用により出血を伴う等の合併症が起こる危険性があった。ここで、抗凝固剤の投与量、投与期間を減少することが可能であれば、合併症についても減少することが可能であるばかりでなく、入院期間の短縮につなげることが可能となる。

【0003】また抗凝固剤のような薬剤をステントへの供給も試みられ、抗凝固剤、抗血小板剤の単独または併用の開示例が特開平8-224297、特開平8-33718に示されている。しかしながら、それぞれの薬剤が有する特性の相乗効果を具体的に利用した発明は、いまだ開示されていない。そこで本発明者は以上の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果次の発明に到達した。

【0004】

【課題を解決するための手段】[1] 本発明は抗血小板

剤及び抗トロンビン剤を含むポリマーを基材の外周面及び／又は内周面に被覆したステントである。

[2] 本発明は抗血小板剤及び／又は抗トロンビン剤を含む第一被覆層と第二被覆層を基材の外周面に形成したステントである。

[3] 本発明は抗血小板剤及び／又は抗トロンビン剤を含むポリマーよりなる単層又は二層以上の管状体を基材の外周面に被嵌したステントグラフトである。

[4] 本発明は前記抗血小板剤がシロスタゾールである[1]ないし[3]のステントである。

[5] 本発明は前記抗トロンビン剤がアルガトロバンである[1]ないし[3]に記載のステントである。

[6] 本発明は前記ポリマーが熱可塑性ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、これらのポリマーの二種以上の混合物、ブレンド、コポリマーを含むことを[1]ないし[3]に記載のステントである。本発明で「アルガトロバン」とは(2R, 4R)-4-メチル-1-[N²-((RS)-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリンスルホニル)-L-アルギニル]-2-ビベリジンカルボン酸の1水和物であるが、本発明では「アルガトロバン」とは前記アルガトロバンを含むポリマーから徐放される(2R, 4R)-4-メチル-1-[N²-((RS)-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8-キノリンスルホニル)-L-アルギニル]-2-ビベリジンカルボン酸も意味する。アルガトロバンは抗凝固剤の中で抗トロンビン剤に分類され、血液凝固反応の開始及びその進展を抑制する作用を有している。

「シロスタゾール」とは6-[4-(1-シクロヘキシルテトラゾール-5-イル)プトキシ]-3, 4-ジヒドロカルボスチリルである。シロスタゾールは抗血小板剤であり、血小板の粘着、凝集塊形成を阻害する作用を有している。

【0005】

【発明の実施の形態】本発明のステント及びステントグラフトは基材及び基材に被覆される被覆層または基材の外周に被嵌される管状体とからなる。基材は例えばSU316等のステンレススチール、Ni-Ti合金等の材質からなるパイプ、平板をレーザー加工することにより表面に所定のパターンを形成した略管状体やワイヤーにより形成した網目状の略管状体等が使用されるが、略管状体の形状については目的の物性が得られるものであれば特に限定されるものではない。

【0006】図1は本発明のステントの一例を示す概略図で、ステント10はステンレススチール製の基材11から構成され、その外周面に抗血小板剤及び抗トロンビン剤を含んだポリマー層12が被覆されている。図2は図1の断面図でポリマー層12には抗血小板剤13と抗トロンビン剤14が分散して含まれている。被覆の方法は抗血小板剤及び抗トロンビン剤とポリマーとを異なる

溶媒で溶解して混合し、スプレーによる被覆やディッピングによる被覆が可能である。スプレー、ディッピングの回数は一回でも良いがポリマーの濃度等により被覆層の厚さを調整するため複数回に分けて行う方法が通常用いられる。

【0007】本発明に使用されるポリマーとしては、熱可塑性ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、これらのポリマーの二種以上の混合物、ブレンド、コポリマー等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、生体適合性に優れて

【0008】図3は基材21の内周面と外周面に抗血小板剤と抗トロンビン剤を含むポリマーの被覆層（内層22と外層23）を設けたステント20の一例である。内層22と外層23を基材21の内外の両面に被覆するにはディッピングによる被覆が有効である。

【0009】図4のステント30は基材31の外周面に抗トロンビン剤または抗血小板剤を含むポリマー層（第一被覆層）32を被覆し、さらにその外周面に抗血小板剤または抗トロンビン剤を含むポリマー層（第二被覆層）33を被覆した例である。本実施例では基材31の外周面に抗トロンビン剤または抗血小板剤とポリマーの混合溶液をスプレーしてポリマー層32を被覆し、これを乾燥させた後に抗血小板剤または抗トロンビン剤とポリマーの混合溶液をスプレーしてポリマー層33の外周面にポリマー層33の被覆を行ったものである。使用したポリマーはポリマー層32とポリマー層33で双方とも熱可塑性ポリウレタンを使用し、同一のものを使用した

【0010】図5は本発明のステントグラフト40の一例である。基材41の外周面に抗血小板剤と抗トロンビン剤を含むポリマーからなる管状体42を被嵌したもので、管状体42はステントグラフト40の縮小時から拡張時のサイズまで伸縮が可能である。また管状体42は単層または二層以上の多層体を使用することができる。単層の場合、管状体42は抗血小板剤と抗トロンビン剤を含むポリマーから形成されるが、多層の場合、管状体42は内層を抗血小板剤または抗トロンビン剤のみを含むポリマーで形成し、外層を抗トロンビン剤または抗血小板剤のみを含むポリマーで形成しても良い。

【0011】

【実施例】（実施例1）テコフレックス100A（熱可塑性ポリウレタン）の10重量%溶液（溶媒THF）と、シロスタゾール、アルガトロバンをそれぞれ5重量

%溶解したメタノールとを混合し、SUS316製のステント基材11の外周面にスプレーにより吹き付け、乾燥を5回繰り返して厚さ70 μ mのポリマー層12を形成した。

（実施例2）バイオネート80A（ポリカーボネートタイプ熱可塑性ポリウレタン）の7重量%THF溶液とアルガトロバンの10重量%メタノール溶液の混合溶液をSUS316製のステント基材31の外周面にスプレーにて吹き付け、乾燥を5回繰り返してポリマー層32を形成した後、さらにポリマー層32の外周面にバイオネート80Aの7重量%THF溶液とシロスタゾールの10重量%メタノール溶液の混合溶液をスプレーにて吹き付け、乾燥を5回繰り返して厚さ70 μ mのポリマー層33を形成した。

（実施例3）テコフレックス100Aにシロスタゾールとアルガトロバンをそれぞれ5重量%、合わせて10重量%の量で小型混連機で190℃にてコンパウンド化し、これを15mm押出機にて1.45mm \times 1.50mmのサイズの管状体42を成形し、ステント基材41の長さにあわせて切断し、ステント基材41に被嵌しステントグラフト40を作製した。

（実施例4）テコフレックス100Aにシロスタゾールを15重量%の量で混連したコンパウンドとテコフレックス100Aにアルガトロバン15重量%で混連したコンパウンドとを12mm/15mmの2台の押出機使用して、それぞれの層の厚さ25 μ mとし、1.45mm \times 1.50mmの二層チューブを成形し、管状体42（（内層）テコフレックス100A/シロスタゾール10重量%、（外層）テコフレックス100A/アルガトロバン10重量%）を作製し、これをステント基材41に被嵌しステントグラフト40を作製した。

【0012】作製したステント（実施例1）及びステントグラフト（実施例4）を37℃、pH7.4のリン酸緩衝液中に浸漬し、経時的に50回振盪した後、シロスタゾールとアルガトロバンの溶出量及び溶出速度を測定した。その結果をそれぞれ表1（実施例1）、表2（実施例4）に示した。実施例1ではシロスタゾールとアルガトロバンの溶出性に差はほとんど見られなかったが、実施例4ではシロスタゾールとアルガトロバンの溶出性が短期間（直後より3日間）と長期間（直後より2週間）と時間差があり、被覆層の種類、構成、製法、及び薬剤の配合量の違いによって薬剤の徐放性の調整が可能

【0013】

【表1】

経過時間	シロスタゾール溶出量	アルガトロパン溶出量
1時間	127.925	105.128
4時間	47.804	43.027
8時間	8.636	7.429
1日	3.236	3.128
2日	0.748	0.867
3日	0.408	0.374
7日	0.056	0.053
14日	0.014	0.017

溶出量の単位: ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$)

経過時間	シロスタゾール溶出量	アルガトロバン溶出量
1時間	63.578	106.049
4時間	25.483	82.546
8時間	3.435	48.193
1日	1.346	10.435
2日	0.307	4.851
3日	0.025	1.267
7日	0.001	0.079
14日		0.024

溶出量の単位: ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$)

【0015】

【発明の作用効果】本発明のステント及びステントグラフトによれば抗血小板剤と抗トロンビン剤の効果を相乗的に利用できる。すなわち抗血小板剤により血小板粘着を阻害し、抗トロンビン剤により血液凝固反応の開始と進展の抑制が可能となる。また、基材に被覆ないし被嵌するポリマー層の厚さと抗血小板剤及び抗トロンビン剤の配合量を調整すればステント留置直後の即効的な薬剤放出から内皮細胞再生までの2週間までの長期間に渡って薬剤が血液中に徐放するようにコントロールすることが可能になる。また抗凝固剤の静注による副作用発生も低減でき、患者に負担の少ない治療が実現できる。さらに抗血小板剤として使用するシロスタゾールには平滑筋細胞増殖抑制効果及び内皮再生促進効果も有しているのでステント留置による再狭窄の危険性をより低減できるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のステントの概略図

【図2】図1のステントの断面図

【図3】本発明のステントの概略図

【図4】本発明のステントの概略図

【図5】本発明のステントグラフトの概略図

【符号の説明】

10、20、30 ステント

11、21、31 基材

12 ポリマー層

13 抗血小板剤

14 抗トロンビン剤

22 内層

23 外層

32 抗トロンビン剤を含むポリマー層（第一被覆層）

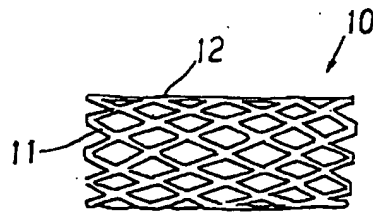
33 抗血小板剤を含むポリマー層（第二被覆層）

40 ステントグラフト

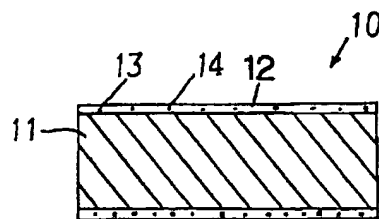
41 基材

42 管状体

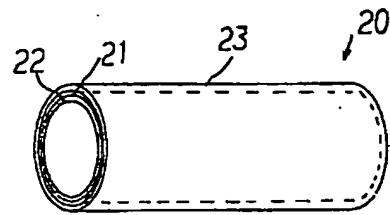
【図1】



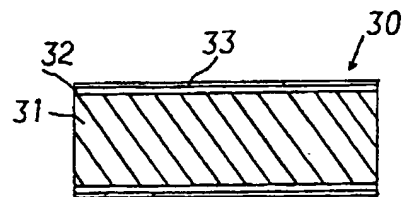
【図2】



【図3】



【図4】



【図5】

